

MINI-Review für PRAXIS

Kompetenzbereich für Psychosomatische Medizin, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Universitätsspital, Inselspital, Bern, Schweiz

Departement für Klinische Forschung, Universität Bern, Schweiz

R. von Känel

Neues aus der Psychokardiologie: Depression und koronare Herzkrankheit *

A Psychocardiology Update on Depression and Coronary Heart Disease

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Roland von Känel

Chefarzt Psychosomatik

Kompetenzbereich für Psychosomatische Medizin

Klinik für Allgemeine Innere Medizin

Universitätsspital, Inselspital

3010 Bern

roland.vonkaenel@insel.ch

* Referat am Internationalen Jubiläumssymposium „Psychiatrie und Psychotherapie in der Medizin“ am Universitätsspital Zürich vom 26. August 2013

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

CRP	C-reaktives Protein
IL	Interleukin
KHK	koronare Herzkrankheit
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TNF	Tumornekrosefaktor

Zusammenfassung

Nach einem Myokardinfarkt findet sich bei jedem fünften Patient eine *Major Depression*. Diese ist ein Risikofaktor für das erstmalige Auftreten einer koronaren Herzkrankheit sowie für eine schlechte Prognose nach Myokardinfarkt. Ein ungünstiges Gesundheitsverhalten, metabolische und pathophysiologische Veränderungen und eine schlechte Compliance mit der kardialen Therapie vermögen diese Zusammenhänge teilweise zu erklären. Die besondere psychologische Qualität mit Stresserleben während des Infarkts und immunologische und entzündliche Vorgänge scheinen für die Manifestation einer Depression nach Myokardinfarkt bedeutsam. Während Psychotherapie, Antidepressiva und körperliche Aktivität die depressive Verstimmung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit reduzieren, senkt die kardiale Rehabilitation auch das Mortalitätsrisiko. Die Identifizierung von besonders kardiotoxischen Charakteristika der Depression soll erlauben in Zukunft noch wirksamere Therapien zu entwickeln.

Schlüsselwörter: Depression – Entzündung – Myokardinfarkt – psychologischer Stress – Therapie

Einleitung

Die aktuelle Prognose der Weltgesundheitsorganisation für das Jahr 2030 listet die unipolare depressive Störung und die koronare Herzkrankheit (KHK) als die zweit- bzw. dritthäufigste Ursache für krankheitsbedingte Beeinträchtigungen weltweit; im 2002 nahmen diese beiden Krankheiten noch die Positionen vier und sechs ein [1]. Daher erstaunt nicht, dass Depression und KHK beim gleichen Patienten häufig gemeinsam angetroffen werden. Eine systematische Literaturübersicht ergab eine Prävalenz von durchschnittlich 20% für eine *Major Depression* bei Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt [2]. Damit ist die Prävalenz zwei- bis viermal höher als in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten. Weitere 20% der Infarktpatienten zeigen ein klinisch relevantes Ausmass depressiver Symptome, welches nicht die Kriterien für eine *Major Depression* erfüllt. Die Häufigkeit depressiver Symptome beim Patienten mit KHK hängt massgeblich davon ab, ob Messinstrumente eingesetzt werden, welche somatische Symptome der Depression wie Müdigkeit und Schlafstörungen miterfassen oder alleine kognitive Symptome wie Konzentrationsprobleme und Interessenverlust erheben [2].

Infarktpatienten mit einer depressiven Störung haben nicht nur eine verminderte Lebensqualität, sondern auch ein signifikant erhöhtes Risiko für einen ungünstigen Verlauf der Herzkrankheit, einschliesslich einem erhöhten Mortalitätsrisiko. Ebenso ist die Depression ein Risikofaktor für das Auftreten einer KHK bei initial gesunden Individuen [3]. Die Gesamtschau von über 50 Originalstudien mit mindestens 100 eingeschlossenen Infarktpatienten und mehrerer Meta-Analysen und Übersichtsarbeiten der letzten 25 Jahre zeigt ein 1.5- bis 2.2-fach erhöhtes relatives Risiko für eine schlechte Prognose beim Infarktpatienten mit Depression gegenüber demjenigen ohne Depression [3]. Die Stärke dieses Effekts hängt von methodologischen Grössen ab (z.B. verwendete Messinstrumente, Dauer der Nachverfolgung, kardiovaskuläre Endpunkte und statistische Kontrollvariablen), ist aber bemerkenswert robust und nicht durch einen Publikationsbias erklärbar [4]. Ebenso bleibt der Zusammenhang bestehen, wenn für die bei depressiven Patienten gehäuft auftretenden klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, den Schweregrad der KHK, und prognostische Risikoscores statistisch kontrolliert wird [3, 5]. Die schlechte Compliance depressiver Patienten mit der kardialen Therapie und Einnahme von Medikamenten kann den Zusammenhang nicht vollständig zu erklären [5].

Im Folgenden werden die für den Praktiker wichtigen aktualisierten Erkenntnisse zum etablierten und klinisch relevanten Zusammenhang zwischen der Depression und KHK konzis dargestellt. Das hier vorgestellte Wissen kann nicht zuletzt dazu dienen, die betroffenen Patienten besser aufzuklären und für eine Depressionstherapie zu motivieren.

Diagnostik und Screening auf Depression

Tabelle 1 zeigt die charakteristischen Symptome einer depressiven Störung nach den Kriterien der *American Psychiatric Association* [6], welche in der wissenschaftlichen Literatur am häufigsten verwendet werden. Während eine depressive Störung nur mit einem zeitaufwändigen strukturierten klinischen Interview diagnostiziert werden kann, lässt sich ein klinisch relevanter depressiver Verstimmungszustand auch mit validierten Fragebogen quantifizieren (leicht, mittel, schwer), welche die Patienten in wenigen Minuten selber ausfüllen können (z.B. das Depressionsmodul der *Hospital Anxiety and Depression Scale* [7] oder des Gesundheitsfragebogens für Patienten [8]). Die *American Heart Association* empfiehlt bei KHK ein Routinescreening auf Depressionen [9]. Hierzu sind für den klinischen Alltag zwei Anamnesefragen ausreichend, welche sich an die beiden Kardinalsymptome der Depression gemäss Tabelle 1 anlehnen:

- 1) „Haben Sie im letzten Monat oft unter Gefühlen von Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit gelitten?“
- 2) „Haben Sie im letzten Monat oft unter Freudlosigkeit oder geringem Interesse an Ihren Aktivitäten gelitten?“

Eine oder zwei Ja-Antworten entsprechen einem positiven Screening mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 69% für eine *Major Depression* bei Patienten mit KHK [10]. Werden beide Fragen verneint, besteht mit einer Wahrscheinlichkeit von 96% keine Depression [11]. Bei nur einer Ja-Antwort kann wegen der geringen Spezifität und der Gefahr einer falsch positiven Diagnose die Anamnese mit den 9 Fragen gemäss Tabelle 1 komplettiert werden [10]. Bejaht der Patient die Frage, ob er je daran gedacht hat, sich zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen, soll nach einem konkreten Plan hierzu gefragt werden und gegebenenfalls eine notfallpsychiatrische Evaluation erfolgen [9].

Zum Routinescreening im klinischen Alltag gibt es kritische Stimmen [12]. Insbesondere die Empfehlung, dass bei positivem Screening (mit Fragen oder Fragebogen) eine routinemässige Überweisung an eine Fachperson für Depressionen erfolgen sollte wird in ihrer Absolutheit nicht unterstützt [9]. Angesichts der Tatsache, dass ungefähr 40% der KHK Patienten zu mindestens einer der beiden Screeningfragen eine positive Antwort abgeben, würde dies für die Schweiz bei 30'000 akuten Koronarereignissen pro Jahr bedeuten, dass an die 10'000 Patienten psychokardiologisch evaluiert werden müssten. Hier drohen eine ungerechtfertigte Allokation der eingeschränkt verfügbaren therapeutische Ressourcen und die Gefahr von Falschdiagnosen mit nicht indizierten und unnötigen Therapien (z.B. Einsatz von Antidepressiva bei milden Depressionsformen) [12]. Bisher gibt es auch keine Evidenz dafür, dass ein Routinescreening den Outcome

depressiver KHK Patienten verbessert [12] (was natürlich nicht heisst, dass eine antidepressive Therapie nicht indiziert wäre). Anstelle eines Routinescreenings wird für den klinischen Alltag empfohlen als Teil der Standard-Anamnese gemäss Vorkenntnissen über den Patienten und Zweck der Konsultation frühere Episoden und aktuelle Symptome einer Depression (inkl. der Screeningfragen) zu erfragen [12].

Fühlt sich der Kliniker als Hausarzt oder Kardiologe nicht genügend kompetent, beim Verdacht auf eine klinisch relevante depressive Verstimmung, die weiterführende Diagnostik durchzuführen und den KHK Patienten adäquat zu beraten und zu behandeln, so soll er, wenn verfügbar, an den Fachspezialisten überweisen und sich mit diesem für die Weiterbetreuung vernetzen. Dieses Szenario ist in der Regel ab einer mittelschweren depressiven Symptomatik mit signifikanter Funktionseinschränkung im Alltag zu erwarten [12]. Im deutschsprachigen Raum verfügen Psychokardiologen aus der Psychosomatik, Psychiatrie, klinischen Psychologie und Psychotherapie über die fachspezifischen Kenntnisse zur Depression beim Herzpatienten [11]. Oft arbeiten Psychokardiologen interdisziplinär im Kontext kardialer Rehabilitationsprogramme [11], für die in der Schweiz der Einbezug psychosozialer Aspekte eine obligates Qualitätskriterium darstellt [13].

Bedeutung somatischer Symptome der Depression und Zytokinhypothese

Die Konstellation der depressiven Symptome und von depressivem Verhalten präsentiert sich beim Herzpatienten oft anders als beim Patienten mit einer depressiven Episode in der ambulanten und stationären Psychiatrie (Tabelle 2) [5, 14, 15]. Dies mag ein wichtiger Grund dafür sein, dass die Depression bei nur jedem vierten Patienten nach Myokardinfarkt erkannt wird, von welchen dann wiederum nur jeder zweite eine adäquate Therapie erhält [15]. Augenfällig ist die klinische Bedeutung von somatischen gegenüber kognitiven Symptomen der Depression in der Anamnese und für die Prognose. Eine prospektive Studie mit 1'000 Patienten mit stabiler KHK ergab einen signifikanten Anstieg von 14% für das relative Risiko für den kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse und Tod nach einem Follow-up von 6 Jahren für jedes zusätzliche somatische Symptom gemäss Tabelle 1, nicht jedoch für die kognitiven Symptome [16].

Die prognostische Bedeutung somatischer Symptome wird unter anderem damit erklärt, dass diese Ausdruck eines aktivierten Immunsystems mit einem subklinischen inflammatorischen Zustands sein könnten, welchen das Gehirn über verschiedene Mechanismen detektiert, um darauf ein sogenanntes *Sickness Behavior* zu initiieren. Hierbei handelt es sich um ein Krankheitsgefühl mit Symptomen von Abgeschlagenheit, Müdigkeit, sozialem Rückzug, Gelenkschmerzen, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen

und Stimmungstief, wie man diese bei entzündlichen Erkrankungen und auch nach Interferon-Therapie antrifft [17]. Eine Meta-Analyse von longitudinalen Populationsstudien zeigte zudem einen prädiktiven Wert für C-reaktives Protein (CRP) und Interleukin (IL)-6 für die Entwicklung von depressiven Symptomen [18]. Allerdings besteht hier wohl eine bidirektionale Beziehung, indem depressive Symptome prospektiv auch mit erhöhten Plasmaspiegeln für Entzündungsmarker in Bezug gebracht wurden [19].

Die KHK und die Depression sind pathophysiologisch beide durch einen chronischen niederschweligen Entzündungszustand charakterisiert. Dieser zeigt sich unter anderem in erhöhten Plasmaspiegeln für das CRP und die proinflammatorischen Zytokine IL-1 β , IL-6 und Tumornekrosefaktor (TNF)- α [20, 21]. Die chronische Aktivierung des Immunsystems mit erhöhter Entzündungsaktivität im Rahmen der Arteriosklerose wird zusätzlich unterhalten durch Risikofaktoren wie Rauchen und Übergewicht und trägt somit zur zentralnervös vermittelten klinischen Manifestation einer depressiven Symptomatik mit betont somatischer Ausgestaltung bei [5].

Die Bedeutung inflammatorischer Prozesse stützt die sogenannte Zytokinhypothese der Depression, die einen evolutionsgeschichtlichen Hintergrund hat. Kranke Individuen, die sich zurückziehen sind eine kleinere Gefahr als Infektionsquelle für die Gemeinschaft und konservieren ihre Kräfte für die Genesung. Während dieses Krankheitsverhalten bei einem akuten Infekt ein sinnvoller Anpassungsvorgang ist, können ein durch chronischen Stress aktiviertes Immunsystem, aber auch somatisch-entzündliche Zustände (wie die KHK) über immuno-neuroinflammatorische Pfade längerfristig zu einer Depression führen. Dabei spielen neurodegenerative Vorgänge und eine Störung der zentralnervösen Serotoninproduktion durch proinflammatorische Zytokine eine wichtige Rolle [22].

Besondere psychologische Qualität der Depression nach Myokardinfarkt

Eine ausgeprägte Akutphasereaktion mit Entzündungsaktivität zum Zeitpunkt des akuten Infarkts könnte das Risiko für (somatisch) depressive Symptome und deren schlechte Prognose miterklären [5]. Hierbei von Bedeutung ist die besondere psychologische Qualität der Depression, welche sich im Anschluss an das lebensbedrohliche kardiale Ereignis entwickelt. Die Hälfte der Patienten erlebt während dem Myokardinfarkt erheblichen psychologischen Distress bis hin zu Todesangst [23] und jeder sechste Infarktpatient entwickelt klinisch relevante Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung mit Wiedererleben von Infarkt-assoziierten Inhalten, Vermeidungsverhalten und erhöhter Erregungsbereitschaft [24]. Todesangst und die posttraumatische Belastungsstörung sind mit einer schlechteren kardiovaskulären

Prognose assoziiert [25, 26]. Todesangst während dem Infarkt korrelierte mit Entzündungsaktivität (z.B. TNF- α) bei Spitaleintritt [27] und sowohl Todesangst als auch erhöhte Entzündungsaktivität waren wiederum mit Auftreten von Depressivität in den Wochen nach dem Infarkt assoziiert [23, 28].

Mechanismen der „Kardiotoxizität“ bei depressiven Störungen

Erhöhte Plasmaspiegel verschiedener Entzündungsparameter sind auch eine der wichtigsten pathophysiologischen Veränderungen, die in ihrer Gesamtheit das erhöhte Arterioskleroserisiko bei initial nicht-depressiven Individuen, wie auch das erhöhte Risiko für erneute kardiale Ereignisse nach Myokardinfarkt teilweise erklären können [14, 29]. Neben den in Tabelle 3 aufgeführten pathophysiologischen Mechanismen sind ein ungünstiges Gesundheitsverhalten (wenig körperliche Aktivität, Rauchen, ungesunde Ernährung, übermässiger Alkoholkonsum), eine gemeinsame genetische Grundlage und die Assoziation der Depression mit weiteren psychosozialen Risikofaktoren für eine KHK, wie niedrigem sozialen Support und Angststörungen zu nennen [29-31]. Es sollte auch daran gedacht werden, dass gewisse Psychopharmaka, insbesondere die Trizyklika, mit erhöhter Entzündungsaktivität und einer metabolischen Stoffwechsellage mit Diabetes, hohem Blutdruck, Dyslipidämie und Übergewicht in Zusammenhang gebracht werden. Abbildung 1 zeigt in vereinfachter Weise, wie biologische und psychosoziale Mechanismen beim Patienten mit KHK interagieren. Dabei wird die Unterschiedlichkeit der Depressionsform wie sie im psychiatrischen Setting auftritt („psychiatrische Depression“) gegenüber derjenigen beim Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom („kardiale Depression“) hervorgehoben [5].

Zerlegung der Depression in ihre „kardiotoxischen“ Komponenten

Es zeigt sich zunehmend, dass gewisse Formen bzw. Charakteristika depressiver Störungen mit einem besonders hohen kardialen Risiko vergesellschaftet sind [3]. Auf das höhere Risiko für somatisch/affektive gegenüber kognitiv/affektiven Symptomen wurde bereits eingegangen [16]. Interessanterweise zeigt sich auch die atypische Depression mit einem überwiegend somatischen Symptomprofil. Sie kommt bei etwa 20% der depressiven Patienten vor und ist unter anderem durch Hypersomnie, Müdigkeit, vermehrten Appetit und Gewichtszunahme definiert. Als Konsequenz zeigt die atypische Depression eine höhere Prävalenz für das metabolische Syndrom, aber auch eine teilweise stärkere Entzündungsaktivität als die melancholische Depression [32].

Eine nach Myokardinfarkt erstmalig auftretende Depression birgt ein höheres Risiko für ein erneutes kardiales Ereignis, als eine Depression, die bereits vor dem Infarkt bestand oder eine rezidivierende depressive Störung [33]. Eine positive Anamnese für eine depressive Episode alleine stellt allerdings kein erhöhtes Risiko dar, wenn der Patient zum Zeitpunkt des Infarkts nicht depressiv war [34]. Weiter besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Schweregrad einer depressiven Verstimmung bzw. Störung und dem kardialen Risiko, welches auch mit längerer Dauer der Depression ansteigt [3, 33]. Zeigt sich eine Depression nach Myokardinfarkt behandlungsresistent, so ist dies ebenfalls ein ungünstiger prognostischer Faktor [35].

Therapie

Ziele der antidepressiven Therapie beim Patienten mit einer KHK sind die Verminderung der Depressivität, eine Verbesserung der Lebensqualität und des Funktionsniveaus im Alltag sowie Reduktion der kardialen Morbidität und Mortalität [11]. Therapieoptionen sind Information, Psychotherapie, Antidepressiva, körperliche Aktivität und kardiale Rehabilitation [9]. Bei milden Depressionsformen sind beratende Gespräche mit Monitorisierung der depressiven Symptomatik anlässlich von Verlaufskonsultationen meist ausreichend. Bei mittelschweren Depressionen sind Psychotherapie und Antidepressive valable Alternativen, können auch kombiniert werden. Schwere depressive Störungen sprechen auf eine Kombination von Psychotherapie und Antidepressiva am besten an [9, 10]. Die Therapiedauer beträgt in der Regel ein Jahr, ab der dritten depressiven Episode auch länger [14]. Bei stabiler KHK kann eine Elektrokrampftherapie erwogen werden [9].

Compliance und Risikofaktorkontrolle: Eminent wichtig sind die Sicherstellung der Compliance mit der kardialen und gegebenenfalls psychopharmakologischen Therapie und die Umsetzung von Veränderungen im Lebensstil. Diese und weitere psychologische Themen (z.B. Stressmanagement) können besonders gut im Rahmen eines komprehensiven kardialen Rehabilitationsprogramms bearbeitet werden [13]. Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse von Patienten mit KHK zeigte eine signifikante Reduktion von depressiver Verstimmung und dem Risiko für ein erneutes koronares Ereignis sowie für Gesamtmortalität nach kardialer Rehabilitation [36].

Selbstmanagement: Die Patienten sollen über das Krankheitsbild der Depression informiert werden. Sie sollen ebenso informiert werden darüber, was sie selber tun können, um antidepressiv wirksam zu werden. Hierzu gehören Anleitung zu einer regelmässigen Aktivität im Ausdauerbereich mit moderater Intensität (d.h. 3x 30 min pro Woche bei 70-85% der maximalen Herzfrequenz), der Durchführung positiv erlebter

Aktivitäten im Alltag und Pflege des sozialen Netzwerks [9, 10]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden 101 Patienten mit KHK und klinisch relevanter depressiver Symptomatik während 16 Wochen zu entweder aerobem Training, dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Sertralin 50-200 mg täglich oder einer Plazebotablette randomisiert. Die depressive Symptomatik nahm in der Sport- und SSRI-Gruppe gegenüber der Plazebo-Gruppe signifikant ab, wobei Sport und SSRI gleich wirksam waren [37]. Angesichts eines klinisch relevanten Effekts, der gemäss einer Meta-Analyse vergleichbar ist mit demjenigen von Antidepressiva und kognitiver Therapie [38], kann der Stellenwert eines moderaten Ausdauertrainings als Therapeutikum für depressive Patienten (mit oder ohne KHK), die hierzu die Motivation und den Antrieb aufbringen, nicht genug hervorgehoben werden. Im Vergleich zu einer supportiven Kontrollsituation, konnte durch die Anleitung zur Durchführung angenehmer Aktivitäten im Alltag bei älteren Individuen nach sechs Wochen nicht nur die depressive Symptomatik sondern auch die Plasmaspiegel für IL-6 signifikant reduziert werden [39].

Psychotherapie: Formen der Psychotherapie, die bei depressiven Patienten mit einer KHK bisher erfolgreich zur Reduktion von Depressivität in Studien eingesetzt wurden sind die kognitive Verhaltenstherapie, die interpersonelle Therapie und die Problemlöse-Therapie [10]. Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Therapiestudien zeigen das psychologische Interventionen bei depressiven Patienten mit einer KHK sowohl die Depressivität [36, 40], als auch das Risiko für erneute koronare Ereignisse [36] und eventuell sogar für kardiale Mortalität [41] zu reduzieren vermögen. Die Gesamtmortalität konnte in den bisherigen Studien jedoch nicht reduziert werden [36, 40, 41]. Insgesamt ist der Effekt auf die Depressivität aber eher bescheiden.

Psychopharmakotherapie: In psychopharmakologischer Hinsicht haben sich die SSRI (Sertralin, Citalopram) als beim depressiven Patienten mit KHK als sicher und wirksam erwiesen [42, 43] und sind daher Mittel der Wahl für diese Patientengruppe [10]. Zu berücksichtigen sind pharmakologische Interaktionen (SSRI hemmen Cytochrom P450 System), Nebenwirkungen, welche die Compliance beeinträchtigen (z.B. sexuelle Funktionsstörungen) und die Tatsache, dass ein relevanter antidepressiver Effekt kaum vor vier Wochen zu erwarten ist [10]. In Kombination mit **den** Plättchenhemmern Aspirin und Clopidogrel erhöhen SSRI die Blutungsneigung [44]. Im Vergleich zu Placebo ist eine antidepressiver Effekt von SSRI beim Patienten nach Myokardinfarkt bei rezidivierenden und schwereren Formen der Depression zu erwarten. **Der antidepressive Effekt der SSRI ist vergleichsweise weniger ausgeprägt bei einer erstmalig nach Myokardinfarkt aufgetretenen Depression [42, 43] und nach einer Therapiedauer von über sechs Monaten [45]. Aus klinischer Sicht erscheint der Versuch gerechtfertigt, eine erstmalig**

nach Myokardinfarkt aufgetretene depressive Episode mit einem SSRI zu behandeln, wenn eine zumindest mittelgradig schwere depressive Episode vorliegt. Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien zeigen, dass SSRI die Rehospitalisationsrate nach akutem Koronarsyndrom reduzieren [45], nicht aber das Risiko für kardiale Ereignisse und Mortalität [40].

Neben den SSRI können verschiedene weitere Antidepressiva eingesetzt werden, wobei die Trizyklika, Monoaminoxidase-Hemmer und Johanniskrautpräparate wegen erhöhtem Sterblichkeits- bzw. Interaktionsrisiko bei dieser Patientengruppe relativ kontraindiziert sind [10, 14]. Duloxetin und Bupropion zeigen ein günstiges kardiovaskuläres Profil bis auf einen möglichen leichten Blutdruckanstieg beim Bupropion. Venlafaxin kann eine systolische Hypertonie verursachen und Mirtazapin eine Gewichtszunahme und Hypotonie. Eine Hypotonie und selten eine ventrikuläre Tachykardie sind auch unter Trazodon möglich. Die meisten atypischen Neuroleptika gehen mit einem ungünstigen kardiometabolischen Nebenwirkungsprofil einher.

Innovative Ansätze: Es besteht die Hoffnung, dass in naher Zukunft integrierte und Team-basierte (sog. *collaborative care*) Versorgungsmodelle grössere Therapieeffekte zeigen könnten, als die bisherigen Therapieformen, die kardiale Rehabilitation ausgenommen [10]. Beispielhaft wurde in einer Studie die Präferenz depressiver Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom für die Art der antidepressiven Therapie berücksichtigt (Psychotherapie oder Antidepressivum) und der Verlauf der Depressivität während der Therapie durch einen Spezialisten für mentale Gesundheit monitorisiert, wobei die Therapieintensität gegebenenfalls erhöht wurde. Im Vergleich zur Gruppe mit der Behandlung wie üblich (welche die Information der behandelnden Ärzte über den depressiven Zustand und Studienteilnahme des Patienten beinhaltete), zeigte die Interventionsgruppe eine grössere Zufriedenheit mit der Behandlung, einen mittleren bis grossen Effekt bei der Abnahme der Depressivität und ein signifikant geringeres Risiko für ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis [46].

Anstehende Fragen

Angesichts der Tatsache, dass die Depression ein relativ heterogener Symptomcluster darstellt (Tabelle 1), ist derzeit unklar, ob eine Therapie grosse Veränderungen in wenigen Symptomen (z.B. den somatischen) oder kleine Veränderungen in vielen Symptomen bewirken sollte, um das kardiale Risiko zu reduzieren [3]. Unklar ist auch, ob hierzu erhöhte Spiegel für Biomarker (z.B. CRP, IL-6, Thrombozytenaktivität) „behandelt“ werden sollen [3] und welche Therapieformen hierzu am wirksamsten sind (z.B.

körperliche Aktivität vs. Psychotherapie vs. Entspannungstechniken) [36, 38]. Weiter braucht es Anstrengungen zur Identifikation von Faktoren, welche zur Non-Compliance der Patienten mit der kardialen Therapie beitragen und mit der Behandlung und dem Risikofaktormanagement interferieren. Vermutlich erfolgreichere, d.h. individualisierte und Team-basierte Behandlungsansätze müssen ihre Effektivität und Kostenwirksamkeit in weiteren Studien noch unter Beweis stellen [47].

Bibliographie

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006;3:e442.
2. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. J Gen Intern Med. 2006;21:30-8.
3. Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and cardiac risk: present status and future directions. Heart. 2010;96:173-6.
4. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. Gen Hosp Psychiatry. 2011;33:203-16.
5. Poole L, Dickens C, Steptoe A. The puzzle of depression and acute coronary syndrome: reviewing the role of acute inflammation. J Psychosom Res. 2011;71:61-8.
6. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Hogrefe Verlag: 1998.
7. Herrmann C, Buss U, Snaith RP. Hospital Anxiety and Depression Scale - deutsche Version. Bern; Hans Huber: 1995.
8. Gräfe K, Zipfel S, Herzog W, Löwe B. Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie. Diagnostica; 2004;50:171-81. <http://de.wikipedia.org/wiki/PHQ-9>
9. Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. Circulation. 2008;118:1768-75.
10. Elderon L, Whooley MA. Depression and cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2013;55:511-23.

11. Herrmann-Lingen C. Der depressive Herzpatient: Wie erkennen? Wie behandeln? *J Kardiol.* 2010;17:9-12.
12. Ziegelstein RC, Thombs BD. Is routine screening a parachute for heart disease patients with depression? *J Psychosom Res.* 2011;71:3-5.
13. Saner H. Ambulante kardiale Rehabilitation in der Schweiz. *Dtsch Z Sportmed.* 2002;53:130-4.
14. Vieweg WV, Julius DA, Fernandez A, et al. Treatment of depression in patients with coronary heart disease. *Am J Med.* 2006;119:567-73.
15. Kop WJ, Ader DN. Assessment and treatment of depression in coronary artery disease patients. *Ital Heart J.* 2001;2:890-4.
16. Hoen PW, Whooley MA, Martens EJ, Na B, van Melle JP, de Jonge P. Differential associations between specific depressive symptoms and cardiovascular prognosis in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:838-44.
17. Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun.* 2007;21:153-60.
18. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord.* 2013 (epub ahead of print).
19. Kop WJ, Gottdiener JS. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosom Med.* 2005;67 Suppl 1:S37-41.
20. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67:446-57.
21. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2009;71:171-86.
22. Maes M, Berk M, Goehler L, et al. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Med.* 2012;10:66.
23. Whitehead DL, Strike P, Perkins-Porras L, Steptoe A. Frequency of distress and fear of dying during acute coronary syndromes and consequences for adaptation. *Am J Cardiol.* 2005;96:1512-6.
24. Guler E, Schmid JP, Wiedemar L, Saner H, Schnyder U, von Känel R. Clinical diagnosis of posttraumatic stress disorder after myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2009;32:125-9.
25. von Känel R, Hari R, Schmid JP, Saner H, Begré S. Distress related to myocardial infarction and cardiovascular outcome: a retrospective observational study. *BMC Psychiatry.* 2011;11:98.

26. Edmondson D, Richardson S, Falzon L, Davidson KW, Mills MA, Neria Y. Posttraumatic stress disorder prevalence and risk of recurrence in acute coronary syndrome patients: a meta-analytic review. *PLoS One*. 2012;7:e38915.
27. Steptoe A, Molloy GJ, Messerli-Bürge N, et al. Fear of dying and inflammation following acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32:2405-11.
28. Steptoe A, Wikman A, Molloy GJ, Messerli-Bürge N, Kaski JC. Inflammation and symptoms of depression and anxiety in patients with acute coronary heart disease. *Brain Behav Immun*. 2013;31:183-8.
29. Whooley MA. Depression and cardiovascular disease: healing the broken-hearted. *JAMA*. 2006;295:2874-81.
30. von Känel R. Psychosocial stress and cardiovascular risk: current opinion. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13502.
31. von Känel R. Kardiovaskuläre Krankheiten. In: Ehlert U, von Känel R (Eds.): *Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie*. Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg; 2011, pp. 267-92.
32. Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med*. 2013;11:129.
33. Ormel J, de Jonge P. Unipolar depression and the progression of coronary artery disease: toward an integrative model. *Psychother Psychosom*. 2011;80:264-74.
34. Leung YW, Flora DB, Gravely S, Irvine J, Carney RM, Grace SL. The impact of premorbid and postmorbid depression onset on mortality and cardiac morbidity among patients with coronary heart disease: meta-analysis. *Psychosom Med*. 2012;74:786-801.
35. Carney RM, Freedland KE. Treatment-resistant depression and mortality after acute coronary syndrome. *Am J Psychiatry*. 2009;166:410-7.
36. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2013;75:335-49.
37. Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, et al. Exercise and pharmacological treatment of depressive symptoms in patients with coronary heart disease: results from the UPBEAT (Understanding the Prognostic Benefits of Exercise and Antidepressant Therapy) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1053-63.
38. Rimer J, Dwan K, Lawlor DA, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD004366.
39. Moore RC, Chattillion EA, Ceglowski J, et al. A randomized clinical trial of Behavioral Activation (BA) therapy for improving psychological and physical health in dementia

- caregivers: Results of the Pleasant Events Program (PEP). *Behav Res Ther.* 2013;51:623-632.
40. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;9:CD008012.
 41. Whalley B, Rees K, Davies P, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;8:CD002902.
 42. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA.* 2002;288:701-9.
 43. Lespérance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA.* 2007;297:367-79.
 44. Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *CMAJ.* 2011;183:1835-43.
 45. Mazza M, Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, Sheiban I, Romagnoli E. Selective serotonin reuptake inhibitors provide significant lower re-hospitalization rates in patients recovering from acute coronary syndromes: evidence from a meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2010;24:1785-92.
 46. Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L, et al. Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2010;170:600-8.
 47. Davidson KW, Bigger JT, Burg MM, et al. Centralized, stepped, patient preference-based treatment for patients with post-acute coronary syndrome depression: CODIACS vanguard randomized controlled trial. *JAMA Intern Med.* 2013;173:997-1004.

Tabelle 1. Symptome der Depression

Kognitiv	1.	Depressive Verstimmung
	2.	Vermindertes Interesse od. verminderte Freude an vielen Aktivitäten
	3.	Verminderte Konzentrations-, Denk- od. Entscheidungsfähigkeit
	4.	Gefühle von Wertlosigkeit od. Schuldgefühle
	5.	Wiederkehrende Gedanken an den Tod und Suizidvorstellungen
Somatisch	6.	Müdigkeit od. Energieverlust
	7.	Antriebsverlust od. Angetriebenheit
	8.	Schlaflosigkeit od. vermehrter Schlaf
	9.	Gewichtsverlust und/od. veränderter Appetit

Episode einer *Major Depression*: Mindestens 5 Symptome (inkl. 1 oder 2) bestehen während mindestens 2 Wochen und haben zu einer Änderung der vorher bestehenden Leistungsfähigkeit geführt.

Tabelle 2. Spezifische Anzeichen für Depression bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Symptome	Ungewöhnliche Müdigkeit und Energieverlust (häufig schon Monate vor dem Infarkt vorhanden)
	Neu aufgetretene Gereiztheit und Verärgertsein
	Gefühl unter Druck und gestresst zu sein
	Verhältnismässig wenig Traurigkeit, Schuldgefühle und Selbstwertverlust
Verhalten	Ängstlich verunsichert, stellt viele Fragen
	Nichtwiederaufnahme des zu erwartenden Aktivitätsniveaus (verzögerte Rückkehr zur Arbeit, sozialer Rückzug)
	Besonders schlechte Compliance im Vergleich mit anderen Herzpatienten bezogen auf Veränderung von Risikofaktoren, Medikamenteneinnahme, Teilnahme an kardialer Rehabilitation
	Wiederholte Arztbesuche wegen unklarer körperlicher Beschwerden (inkl. Notfallzuweisungen wegen unklarer Thoraxschmerzen)
	Vermeidung von körperlicher Aktivität, übermässige Schonung
	Ungenügende Beruhigung durch ärztliche Information und Beruhigung sowie diagnostischer Abklärungen (z.B. Ergometrie, 24-h EKG)

Tabelle 3. Am Zusammenhang zwischen Depression und koronarer Herzkrankheit beteiligte psychobiologische Mechanismen

Betroffene Systeme	Befunde (Biomarker)	Konsequenzen
Aktivierte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	Cortisol erhöht, Glukokortikoidrezeptoren herunterreguliert oder desensibilisiert	Immunsuppression mit Reaktivierung latenter viraler Infekte, chronisch niederschwellige Entzündungsprozesse, metabolisches Syndrom
Autonome Dysbalance	Noradrenalin Spiegel erhöht Vagotonus vermindert (verminderte Herzfrequenzvariabilität)	Hochregulierung zytokinproduzierender Makrophagen in der Plaque, ventrikuläre Arrhythmien
Unspezifische Immunantwort	C-reaktives Protein und proinflammatorische Zytokine im Plasma erhöht	Plaqueswachstum und Destabilisierung
Zellen der Immunabwehr	Leukozytenzahl erhöht, Natürliche Killer Zellen und zytotoxische T-Zellen vermindert	Verminderte spezifische Immunabwehr gegenüber mikrobiellen Pathogenen
Gerinnungssystem	Thrombozytenaktivität, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 und Fibrinogen Spiegel erhöht	Fibrineinlagerung in der Gefäßwand mit Fortschreiten der Arteriosklerose
Endothelfunktion	Stickoxid (NO) Produktion vermindert, flussvermittelte Vasodilatation vermindert	Vasokonstriktion, Thrombozytenaggregation, Adhäsion von Entzündungszellen
Mikroorganismen	Antikörpertiter gegen Zytomegalie-, Herpes- und Ebstein-Barr-Viren	Entzündung der Gefäßwand